VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moxifloxacin Fresenius Kabi 400 mg/250 ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 250 ml:n pullo tai pussi sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).
Yksi ml sisältää 1,6 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
250 ml infuusionestettä sisältää 54,4 mmol natriumia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.
Kirkas, keltainen liuos.
Liuoksen pH on 5,0–6,0.
Liuoksen osmolaliteetti: 260–330 mOsm

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Moxifloxacin Fresenius Kabi on tarkoitettu:

- sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen hoitoon
- vaikeiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoitoon

Moksifloksasiinia tulee käyttää vain, kun hoito muilla yleisesti näiden infektioiden aloitushoitoon suositelluilla antibiooteilla ei ole asianmukaista.

Viralliset ohjeet antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

<u>Annostus</u>
Suositeltu annos on 400 mg moksifloksasiinia infuusiona kerran vuorokaudessa.

Hoitoa, joka on aloitettu laskimoinfuusiona, voidaan jatkaa 400 mg:n moksifloksasiinitableteilla, jos tämä on kliinisesti tarpeen.

Kliinisissä tutkimuksissa useimmilla potilailla hoito vaihdettiin tablettihoitoon neljän vuorokauden (sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume) tai kuuden vuorokauden (vaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot) kuluessa. Laskimonsisäisen ja tablettihoidon suositeltava kokonaiskesto on 7–14 vuorokautta (sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume) ja 7–21 vuorokautta (vaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot).

Munuaisten/maksan vajaatoiminta
Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille eikä pysyvästi dialyysihoitoa tarvitseville potilaille, kuten potilaille, jotka saavat hemodialyysiä tai jatkuvaa peritoneaalidialyysiä (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

Lääkkeen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole riittävästi tietoja (ks. kohta 4.3).

Muut erityisryhmät
Annosta ei tarvitse muuttaa vanhuksille eikä pienipainoisille potilaille.

Pediatriset potilaat
Moksifloksasiini on vasta-aiheinen lapsille ja kasvuikäisille nuorille. Moksifloksasiinin tehoa ja turvallisuutta lapsille ja nuorille ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.3).

Antotapa
Laskimoon; **infusoidaan jatkuvana infuusiona 60 minuutin ajan** (ks. myös kohta 4.4).

Infuusioneste voidaan antaa T-letkun kautta yhdessä yhteensopivien infuusionesteiden kanssa, jos lääketieteelliset syyt sitä edellyttävät (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys moksifloksasiinille, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- alle 18-vuotiaat
- käyttö potilaille, joilla on aiemmin ollut kinolonihoitoon liittyvä jännesairaus/jännevaiva.

Sekä prekliinisissä että ihmisille tehdyissä tutkimuksissa on todettu sydämen elektrofysiologisia muutoksia QT-ajan pidentymisenä moksifloksasiinin annon jälkeen. Lääketurvallisuusnäkökohtien vuoksi moksifloksasiini on siten vasta-aiheinen potilaille, joilla on

- synnynnäinen tai varmennettu ei-perinnöllinen QT-ajan pidentyminen
- elektrolyyttitasapainon häiriöitä, erityisesti hoitamaton hypokalemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia
- kliinisesti merkittävä sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
- aiemmin esiintyneitä oireisia sydämen rytmihäiriöitä .

Moksifloksasiinia ei saa käyttää yhdessä muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (ks. myös kohta 4.5).

Riittämättömien kliinisten tietojen vuoksi moksifloksasiini on myös vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh-luokka C) ja potilaille, joiden transaminaasiarvot ovat yli viisinkertaisesti suuremmat kuin viitealueen yläraja.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Moksifloksasiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joille on aikaisemmin tullut vakavia haittavaikutuksia kinolonia tai fluorokinolonia sisältävistä valmisteista (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden hoito moksifloksasiinilla voidaan aloittaa vain silloin, jos vaihtoehtoisia hoitoja ei ole ja huolellisen hyöty-riski-arvioinnin jälkeen (ks. myös kohta 4.3).

Aortan aneurysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffisienssi

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin vanhemmilla ihmisillä suurentunut, ja myös aortta- ja hiippaläppävuodon riski on kohonnut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen. Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssia (katso kohta 4.8).

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia tai synnynnäisiä sydänläppäsairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänläppäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

- sekä aortan aneurysman tai dissekaation että sydänläppävuotoa/läppäinsuffisienssia (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti) tai lisäksi

- aneurysman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriöitä kuten Takayasun arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskelroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi

- sydänläppävuodon/läppäinsuffienssia (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

Aortan aneurysman ja dissekaation sekä niiden repeämisen riski voi kohota myös potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti systeemisillä kortikosteroideilla.

Potilaita on kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

Potilaita on kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä ilmenee akuuttia hengenahdistusta, uutena oireena esiintyvää sydämentykytystä tai vatsan tai alaraajojen turvotusta.

Moksifloksasiinihoidon hyöty tulee punnita tarkoin Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet -kohdassa olevan tiedon valossa, etenkin hoidettaessa vähemmän vakavia infektioita.

QTc-ajan pidentyminen ja siihen mahdollisesti liittyvät kliiniset tilat

Moksifloksasiinin on havaittu pidentävän joidenkin potilaiden EKG:n QTc-aikaa. QT-pidentymä voi suurentua infuusionopeuden ja lääkeaineen pitoisuuden suurentuessa plasmassa. Siksi suositeltua infuusion kestoa (60 minuuttia) ei saa lyhentää eikä suositeltua annosta (400 mg kerran vuorokaudessa) saa ylittää. Katso tarkemmat tiedot jäljempänä sekä kohdat 4.3 ja 4.5.

Moksifloksasiinihoito on lopetettava, jos hoidon aikana ilmaantuu sydämen rytmihäiriöön sopivia löydöksiä joko EKG-löydöksien kanssa tai ilman.

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin sydämen rytmihäiriölle altistava tekijä (esim. akuutti sydänlihasiskemia), sillä heillä voi olla suurentunut riski kammioperäisten rytmihäiriöiden (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian) ja sydänpysähdyksen kehittymiseen. Ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5.

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkitystä. Ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5.

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät kliinisesti merkittävää bradykardiaa aiheuttavaa lääkitystä. Ks. myös kohta 4.3.

Naiset ja iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille, kuten moksifloksasiinille, ja siksi käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Pitkittyneet, toimintakykyä haittaavat ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset
Kinolonia ja fluorokinolonia saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri järjestelmiin, toisinaan useampiin (luusto ja lihakset, hermosto, psyyke ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä. Moksifloksasiinin ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

Yliherkkyys/allergiset reaktiot
Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita on esiintynyt fluorokinolonien, myös moksifloksasiinin, ensimmäisen annoksen jälkeen. Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa hengenvaaralliseen sokkiin jopa ensimmäisen annon jälkeen. Jos vakavia yliherkkyysreaktioita ilmaantuu kliinisinä oireina, moksifloksasiinin anto on lopetettava ja aloitettava asianmukainen hoito (kuten sokin hoito).

Vakavat maksan toimintahäiriöt
Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa fulminantti hepatiitti on mahdollisesti johtanut maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset) (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin ennen hoidon jatkumista, jos fulminantin maksasairauden merkkejä ja oireita ilmenee. Näitä ovat mm. nopeasti kehittyvä heikkous, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattinen enkefalopatia.

Maksan toimintakokeita/tutkimuksia tulee suorittaa, jos potilaalla on viitteitä maksan toimintahäiriöistä.

Vaikeat ihoreaktiot
Moksifloksasiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN, joka tunnetaan myös nimellä Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymää, akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Valmistetta määrättäessä potilaille on kerrottava vaikeiden ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee, moksifloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Jos potilaalle on kehittynyt moksifloksasiinin käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi tai yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, moksifloksasiinihoitoa ei saa missään vaiheessa aloittaa uudelleen.

Kouristuksille alttiit potilaat
Kinolonien tiedetään voivan laukaista kouristuskohtauksia. Lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin keskushermostosairaus tai jokin muu riskitekijä, joka voi altistaa kouristuksille tai laskea kouristuskynnystä. Jos kouristuksia ilmenee, moksifloksasiinihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

Perifeerinen neuropatia

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla on raportoitu sensorista tai sensomotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestesioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja heikkoutta. Moksifloksasiinihoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille ilmaantuu neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai lihasheikkoutta, jotta mahdollisesti pysyvän sairauden kehittyminen voidaan estää (ks. kohta 4.8).

Psyykkiset häiriöt
Jopa jo ensimmäisen kinoloniannoksen, myös moksifloksasiiniannoksen, jälkeen saattaa ilmetä psyykkisiä häiriöitä. Erittäin harvinaisissa tapauksissa masennus tai psykoottiset reaktiot ovat johtaneet itsemurha-ajatuksiin ja itsetuhoiseen käytökseen kuten itsemurhayrityksiin (ks. kohta 4.8). Jos tällaista ilmenee, on moksifloksasiinihoito lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava. Varovaisuutta on noudatettava, jos moksifloksasiinia annetaan psykoottisille potilaille tai potilaille, joilla on aiemmin ollut psyykkinen sairaus.

Antibioottihoitoon liittyvä ripuli, koliitti mukaan lukien
Laajakirjoisten antibioottien, myös moksifloksasiinin, käytön yhteydessä on raportoitu antibioottihoitoon liittyvää ripulia ja koliittia (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti ja *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvä ripuli). Vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Siksi on tärkeää ottaa tällaisen diagnoosin mahdollisuus huomioon potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli moksifloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Mikäli antibioottihoitoon liittyvää ripulia tai koliittia epäillään tai sellainen todetaan, on antibioottihoito, mukaan lukien moksifloksasiinihoito, lopetettava ja aloitettava välittömästi asianmukainen lääketieteellinen hoito. Lisäksi on suoritettava asianmukaiset infektiotorjuntatoimenpiteet tartuntariskin vähentämiseksi. Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat tässä tilanteessa vasta-aiheisia potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli.

Myasthenia gravis -potilaat
Moksifloksasiinia on käytettävä varoen myasthenia gravis -potilaille, sillä oireet voivat pahentua.

Jännetulehdus ja jännerepeytymä
Jännetulehdusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoidon aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on kohonnut iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirteen saaneilla potilailla sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä.

Jännetulehduksen ensimerkkien (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa moksifloksasiinihoito on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

Potilaat, joilla on munuaissairaus
Iäkkäiden munuaissairauspotilaiden on käytettävä moksifloksasiinia varoen, elleivät he kykene nauttimaan riittävästi nesteitä, sillä dehydraatio lisää munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Näköhäiriöt
Jos potilaan näkökyky heikkenee tai ilmaantuu muita silmäoireita, on heti otettava yhteys silmälääkäriin (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

Dysglykemia
Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, on veren glukoosipitoisuuden häiriöitä – sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa – raportoitu (ks. kohta 4.8) useimmiten diabetespotilailla, jotka ovat käyttäneet samaan aikaan veren glukoosipitoisuutta pienentävää suun kautta otettavaa lääkettä (esim.

glibenklamidia) tai insuliinia. Hypoglykemian aiheuttamia koomatapauksia on raportoitu. Kaikilla diabetespotilailla suositellaan huolellista veren glukoosipitoisuuden seurantaa.

Valoyliherkkyysreaktioiden ehkäisy
Kinolonien on todettu aiheuttavan valoyliherkkyysreaktioita. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että valoyliherkkyyden riski moksifloksasiinia käytettäessä on pienempi kuin muita kinoloneja käytettäessä. Potilaita on silti syytä neuvoa välttämään altistumista UV-säteilylle tai voimakkaalle ja/tai laajoille ihoalueille kohdistuvalle auringonvalolle moksifloksasiinihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos
Potilaat, joiden suvussa tai joilla itsellään on todettu glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos, ovat kinolonihoidon aikana alttiita hemolyyttisille reaktioille. Siksi moksifloksasiinia on käytettävä varoen näille potilaille.

Valtimoa ympäröivän kudoksen tulehdus
Moksifloksasiini-infuusioneste on tarkoitettu ainoastaan laskimoon annosteltavaksi. Valtimonsisäistä antotapaa on vältettävä, sillä prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet valtimoa ympäröivän kudoksen tulehdusta, kun infuusio on annettu tätä antotapaa käyttäen.

Tietyt vaikeat ihon ja pehmytkudoksen infektiot
Moksifloksasiinin kliinistä tehoa ei ole osoitettu vaikeiden palovammainfektioiden, faskiitin tai osteomyeliitin komplisoimien diabeetikoiden jalkainfektioiden hoidossa.

Potilaat, joilla on ruokavalion natriumrajoitus
Tämä lääkevalmiste sisältää 1206 mg natriumia per annos, joka vastaa 60 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Vaikutus biologisten testien tuloksiin
Moksifloksasiini estää mykobakteerien kasvua, joten moksifloksasiinihoito voi antaa väärän negatiivisen tuloksen viljeltäessä *Mycobacterium* -lajeja moksifloksasiinia saavien potilaiden näytteistä.

Potilaat, joilla on MRSA-infektioita
Moksifloksasiinia ei suositella MRSA-infektioiden hoitoon. Jos MRSA-infektiota epäillään tai sellainen todetaan, asianmukainen antibioottihoito on aloitettava (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat
Nuorten eläinten rustoissa havaittujen haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 5.3) moksifloksasiinin käyttö lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa
Moksifloksasiinin ja muiden mahdollisesti QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden additiivista vaikutusta QT-ajan pidentymiseen ei voida sulkea pois. Tämä voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian, mahdollisuutta. Siksi moksifloksasiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista seuraavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. myös kohta 4.3):

- ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- psykoosilääkkeet (kuten fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, sultopridi)
- trisykliset masennuslääkkeet
- tietyt mikrobilääkkeet (sakinaviiri, sparfloksasiini, erytromysiini i.v., pentamidiini, malarialääkkeet, varsinkin halofantriini)

- tietyt antihistamiinit (terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
- muut (sisapridi, vinkamiini i.v., bepridiili, difemaniili).

Moksifloksasiinia tulee antaa varoen, jos potilas käyttää lääkkeitä, jotka voivat vähentää kaliumpitoisuuksia (esim. loop- ja tiatsididiureetit, laksatiivit ja peräruiskeet (suuret annokset), kortikosteroidit, amfoterisiini B) tai joihin liittyy kliinisesti merkittävää bradykardiaa.

Toistuvan annon jälkeen moksifloksasiini suurensi terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden plasman digoksiinin huippupitoisuuksia (C_{max}) noin 30 % vaikuttamatta AUC-arvoon tai jäännöspitoisuuksiin. Erityisiä varotoimenpiteitä ei tarvita, jos potilas käyttää samanaikaisesti digoksiinia.

Vapaaehtoisille diabeetikoille tehdyissä tutkimuksissa oraalisen moksifloksasiinin ja glibenklamidin samanaikainen anto pienensi plasman glibenklamidin huippupitoisuutta noin 21 %. Glibenklamidin ja moksifloksasiinin yhdistelmä voi teoreettisesti aiheuttaa lievää ohimenevää hyperglykemiaa. Glibenklamidin farmakokineettiset muutokset eivät kuitenkaan aiheuttaneet muutoksia farmakodynaamisissa muuttujissa (veren glukoosi- ja insuliinipitoisuuksissa). Kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta ei siten ole havaittu moksifloksasiinin ja glibenklamidin välillä.

INR-arvon muutokset
Oraalisten antikoagulanttien vaikutuksen voimistumista on todettu useilla potilailla, jotka ovat saaneet bakteerilääkkeitä, erityisesti flurokinoloneja, makrolideja, tetrasykliineja, kotrimoksatsolia ja joitakin kefalosporiineja. Potilaan infektiot ja tulehdukset, ikä ja yleistila vaikuttavat olevan riskitekijöitä. Näissä olosuhteissa on vaikea arvioida, aiheuttaako infektio vai antibioottihoito INR:n (international normalised ratio) häiriön. Varotoimenpiteenä voidaan seurata INR-arvoa tavallista useammin. Oraalisen antikoagulantin annosta on säädettävä tarvittaessa.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu yhteisvaikutuksia seuraavilla lääkkeillä moksifloksasiinin kanssa samanaikaisesti annettuna: ranitidiini, probenesidi, ehkäisypillerit, kalsiumlisät, parenteraalisesti annettu morfiini, teofylliini, siklosporiini ja itrakonatsoli.

In vitro -tutkimukset ihmisen sytokromi P450-entsyymeillä tukivat näitä havaintoja. Näiden tulosten perusteella sytokromi P450-entsyymien kautta välittyvät metaboliset yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa
Moksifloksasiinilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ruoan, mukaan lukien maitotuotteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Moksifloksasiinin käytön turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3), koska fluorokinolonit lisäävät rustovaurioriskiä kasvuvaiheessa olevin eläinten painoa kantavissa nivelissä ja koska palautuvia nivelvaurioita on kuvattu lapsilla, joita on hoidettu tietyillä fluorokinoloneilla.

Imetys
Tutkimustuloksia imettävillä naisilla ei ole. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että moksifloksasiinia erittyy pieniä määriä äidinmaitoon. Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3), koska tutkimustuloksia imettävillä naisilla ei ole ja koska fluorokinolonit lisäävät rustovaurioriskiä kasvuvaiheessa olevien eläinten painoa kantavissa nivelissä.

Hedelmällisyys
Eläinkokeet eivät viittaa hedelmällisyyden heikentymiseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia moksifloksasiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty. Fluorokinolonit, myös moksifloksasiini, voivat kuitenkin heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita aiheuttamiensa keskushermostovaikutusten (esim. pyörrytyksen tai akuutin, ohimenevän näön menetyksen, ks. kohta 4.8) vuoksi tai akuutin ja lyhytkestoisen tajunnanmenetyksen (synkopee, ks. kohta 4.8) vuoksi. Potilaita on neuvottava tarkkailemaan moksifloksasiinin vaikutuksia ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa esitetään kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset moksifloksasiinin 400 mg:n päivittäisellä laskimonsisäisellä tai oraalisella (vain laskimonsisäinen, sekventiaalinen (i.v./oraalinen) ja oraalinen) annolla esiintymistiheyden mukaisesti:

Pahoinvointia ja ripulia lukuun ottamatta kaikkien haittavaikutusten esiintymistiheys oli alle 3 %.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.
Yleisyydet luokitellaan seuraavasti:

Yleinen	≥1/100, <1/10
Melko harvinainen	≥1/1 000, <1/100
Harvinainen	≥1/10 000, <1/1 000
Hyvin harvinainen	<1/10 000

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Elinjärjes-telmä-luokka	**Yleinen** ≥1/100, <1/10	**Melko harvinainen** ≥1/1 000, <1/100	**Harvinainen** ≥1/10 000, <1/1 000	**Hyvin harvinainen** <1/10 000	**Tuntematon**
Infektiot	Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. sammas ja emättimen hiivatulehdus				
Veri ja imukudos		Anemia Leukopenia(t) Neutropenia Trombosyto-penia Trombosytemia Veren eosinofilia Protrombiini-ajan pitenemä / INR-arvon suureneminen		Suurentunut protrombiini-pitoisuus / INR-arvon pieneneminen Agranulosytoosi Pansytopenia	
Immuuni-		Allergiset	Anafylaksia,		

Elinjärjes-telmä-luokka	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000	Hyvin harvinainen <1/10 000	Tuntematon
järjestelmä		reaktiot (ks. kohta 4.4)	mukaan luettuna erittäin harvoin henkeä uhkaava sokki (ks. kohta 4.4) Allerginen turvotus / angioödeema (mukaan luettuna kurkunpään turvotus, mahdollisesti hengenvaaral-linen ks. kohta 4.4)		
Umpieritys				Antidiureetti-sen hormonin epäasianmu-kaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus		Hyperlipidemia	Hyperglykemia Hyperurikemia	Hypoglykemia Hypoglykeemine n kooma	
Psyykkiset häiriöt*		Ahdistusreaktiot Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio	Epävakaa tunne-elämä Depressio (erittäin harvoin päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymi-seen, kuten itsemurha-ajatukset tai itsemurhayrity-kset, ks. kohta 4.4) Hallusinaatiot Delirium	Depersona-lisaatio Psykoottiset reaktiot (päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymi-seen, kuten itsemurha-ajatukset tai itsemurhayrityk-set, ks. kohta 4.4)	
Hermosto*	Päänsärky Pyörrytys	Parestesia ja dysestesia Makuhäiriöt (mukaan lukien erittäin harvoin ageusia) Sekavuus ja desorientaatio Unihäiriöt	Hypestesia Hajuaistimuksen häiriöt (mukaan lukien anosmia) Epänormaalit unet Heikentynyt koordinaatio-kyky	Hyperestesia	

Elinjärjes-telmä-luokka	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000	Hyvin harvinainen <1/10 000	Tuntematon
		(yleensä unettomuus) Vapina Huimaus Uneliaisuus	(mukaan lukien kävelyn häiriöt pääasiassa pyörrytyksestä ja huimauksesta johtuen) Kouristukset mukaan lukien grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4) Keskittymis-kyvyn häiriö Puheen häiriöt Amnesia Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia		
Silmät*		Näköhäiriöt mukaan lukien diplopia ja hämärtynyt näkö (eritoten osana keskushermostor eaktiota, ks. kohta 4.4)	Fotofobia	Ohimenevä näön menetys (erityisesti osana keskushermosto reaktioita, ks. kohdat 4.4 ja 4.7) Uveiitti ja molemmin-puoleinen akuutti iiriksen transillumi-naatio (ks. kohta 4.4)	
Kuulo ja tasapaino-elin*			Tinnitus Kuulon heikentyminen, mukaan lukien kuurous (yleensä palautuva)		
Sydän**	QT-ajan pitenemä potilailla joilla on hypokalemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	QT-ajan pitenemä (ks. kohta 4.4) Sydämentykytys Takykardia Eteisvärinä Angina pectoris	Kammiotaky-arytmiat Synkopee (ts. akuutti ja lyhytaikainen tajunnan-menetys)	Määrittämättö-mät rytmihäiriöt Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4)	
Veri-suonisto**		Vasodilataatio	Hypertensio Hypotensio	Verisuoni-tulehdus	
Hengitys-elimet, rintakehä ja		Hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset			

Elinjärjes-telmä-luokka	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000	Hyvin harvinainen <1/10 000	Tuntematon
välikarsina		tilat)			
Ruoan-sulatus-elimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatus-kanavan ja vatsan kipu Ripuli	Heikentynyt ruokahalu ja vähemmän syöminen Ummetus Ruoansulatus-häiriöt Ilmavaivat Gastriitti Amylaasiarvon suureneminen	Nielemisvaikeus Suutulehdus Antibiootti-hoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembra-noottinen koliitti, johon erittäin harvoin liittyy hengenvaaralli-sia komplikaatioita, ks. kohta 4.4)		
Maksa ja sappi	Transaminaasi-arvojen suureneminen	Maksan toimintahäiriö (mukaan lukien LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Gammaglutamyylitransfe-raasiarvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	Ikterus Hepatiitti (voittopuolisesti kolestaattinen)	Fulminantti hepatiitti, joka mahdollisesti johtaa henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset, ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen		Bulloosinen ihoreaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)	Akuutti yleistynyt eksante-matoottinen pustuloosi (AGEP) Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4), toistopunoit-tuma, valoyliherk-kyysreaktiot (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Nivelsärky Lihassärky	Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnykäykset	Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Niveltulehdus Lihasjäykkyys	Rabdo-myolyysi

Elinjärjes-telmä-luokka	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000	Hyvin harvinainen <1/10 000	Tuntematon
			Lihasheikkous	Myasthenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	
Munuaiset ja virtsatiet		Dehydraatio	Munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jäännöstyppi-aineiden ja kreatiniini-pitoisuuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*	Reaktiot injektio- ja infuusio-paikassa	Huono-vointisuus (pääasiallisesti voimattomuus tai väsymys) Kiputilat (mukaan lukien selän, rinnan, lantion ja raajojen kipu) Hikoilu Infuusiokohdan (trombo)flebiitti	Turvotus		

* Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri elinjärjestelmiin, toisinaan useampiin (esim. jännetulehdus, jännerepeämä, nivelsärky, raajakivut, kävelyhäiriö, parestesiaan liittyvät neuropatiat, masennus, väsymys, muistin heikkeneminen, unihäiriöt sekä kuulon, näön, maku- ja hajuaistin heikkeneminen), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).

** Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssia (katso kohta 4.4).

Seuraavien haittavaikutusten esiintymistiheys on suurempi, kun lääke annetaan laskimoon ilman sitä seuraavaa oraalista hoitoa tai oraalisen hoidon kanssa:

Yleiset: Gammaglutamyylitransferaasiarvon suureneminen

Melko harvinaiset: Kammiotakyarytmiat, hypotensio, turvotus, antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti, johon erittäin harvoin liittyy hengenvaarallisia komplikaatioita, ks. kohta 4.4), kouristukset mukaan lukien grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4), hallusinaatio, munuaisten toimintahäiriö

(mukaan lukien jäännöstypen ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen), munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Muiden fluorokinolonien käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoin seuraavia haittavaikutuksia, jotka ovat mahdollisia myös moksifloksasiinihoidon aikana:
kohonnut kallonsisäinen paine (mukaan lukien aivojen pseudotuumori), hypernatremia, hyperkalsemia, hemolyyttinen anemia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Mitään erityisiä hoitotoimenpidesuosituksia mahdollisessa yliannostuksessa ei ole. Yliannostustapauksessa on noudatettava oireenmukaista hoitoa. Sydänsähkökäyrää pitää seurata, sillä QT-aika voi pidentyä. Annettaessa samanaikaisesti lääkehiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suun kautta vähenee moksifloksasiinin hyödynnettävyys elimistössä yli 80 %; annettaessa samanaikaisesti lääkehiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suoneen vähenee moksifloksasiinin hyödynnettävyys elimistössä 20 %. Oraalisissa yliannostustapauksissa saattaa lääkehiilen käyttö mahdollisimman pian olla potilaalle hyödyksi, sillä tämä hillitsee moksifloksasiinin systeemisen hyödynnettävyyden liiallista suurenemista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kinoliinijohdokset, fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA14

Vaikutusmekanismi
Moksifloksasiini estää bakteerien kahta eri topoisomeraasi-II:ta (DNA-gyraasientsyymiä ja topoisomeraasi IV:ää), joita bakteerit tarvitsevat DNA:n replikaatioon, kopioitumiseen ja korjautumiseen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet
Fluorokinolonien bakterisidinen teho riippuu niiden pitoisuudesta. Farmakodynaamiset tutkimukset eläinten infektiomalleissa ja ihmisille tehdyissä tutkimuksissa ovat osoittaneet, että fluorokinolonien tehon määrittää pääasiassa AUC_{24}/MIC -suhde.

Resistenssimekanismi
Resistenssi fluorokinoloneille kehittyy mutaatioiden kautta DNA-gyraasi- ja topoisomeraasi IV -entsyymeissä. Muita mekanismeja ovat effluksipumppujen yli-ilmentyminen, läpäisevyyyden esteet ja proteiinivälitteinen DNA-gyraasin suojaus. Ristiresistenssi on odotettavaa moksifloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välillä.

Muun tyyppisille antibiooteille tyypilliset resistenssimekanismit eivät vaikuta moksifloksasiinin tehoon.

Raja-arvot
EUCAST-komitean kliiniset MIC:llä ja estorenkaalla määritetyt raja-arvot moksifloksasiinille (01.01.2012):

Organismi	**Herkkä**	**Resistentti**
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
S. pneumoniae	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
Streptococcus (ryhmät A, B, C, G)	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
H. influenzae	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
M. catarrhalis	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Lajista riippumattomat raja-arvot*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Lajista riippumattomat raja-arvot ovat määritetty pääasiassa farmakokineettisen / farmakodynaamisen tiedon perusteella ja ovat riippumattomia spesifisten lajien MIC-arvojen jakaumista. Niitä käytetään vain lajeille, joille ei ole ilmoitettu lajispesifistä raja-arvoa. Niitä ei ole tarkoitettu käytettäväksi lajeilla, joilla tulkintarajat määritetään myöhemmin.		

Mikrobiologinen herkkyys
Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten tieto paikallisesta resistenssitilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on neuvoteltava asiantuntijan kanssa, jos paikallisen resistenssin esiintyvyys asettaa lääkkeen hyödyn ainakin joissakin infektioissa kyseenalaiseksi.

Yleisesti herkät lajit
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
*Staphylococcus aureus**[+]
Streptococcus agalactiae (ryhmä B)
Streptococcus milleri -ryhmä* (*S. anginosus, S. constellatus* ja *S. intermedius*)
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes** (ryhmä A)

Streptococcus viridans -ryhmä *(S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus)*
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit *Acinetobacter baumanii* *Haemophilus influenzae** *Legionella pneumophila* *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**
Anaerobiset mikro-organismit *Prevotella* spp.
"Muut" mikro-organismit *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae** *Coxiella burnetii* *Mycoplasma pneumoniae**
Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit *Enterococcus faecalis** *Enterococcus faecium**
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli**[#] *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae**[#] *Proteus mirabilis**
Anaerobiset mikro-organismit *Bacteroides fragilis**
Luonnostaan resistentit organismit
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit *Pseudomonas aeruginosa*
*Kliininen teho on osoitettu tyydyttävällä varmuudella kliinisissä tutkimuksissa. [+]Metisilliiniresistentti *S. aureus* on suurella todennäköisyydellä resistentti fluorokinoloneille. Metisilliiniresistenttien *S. aureus* -kantojen resistenssiasteen moksifloksasiinille on raportoitu olevan > 50 %. [#]ESBL-kannat ovat yleisesti resistenttejä myös fluorokinololeille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja hyötyosuus
Yhden tunnin kestoisen, laskimoon annettavan 400 mg:n kerta-annosinfuusion jälkeen huippupitoisuus plasmassa on noin 4,1 mg/l ja se saavutetaan infuusion lopussa. Pitoisuuksien keskiarvo tällaisen infuusion jälkeen on suunnilleen 26 % suurempi kuin vastaavan oraalisen annon jälkeen (3,1 mg/l). AUC-arvo laskimonsisäisen annon jälkeen on n. 39 mg·h/l mikä on vain hieman suurempi kuin oraalisen annon jälkeen (35 mg·h/l), mikä on sopusoinnussa sen tiedon kanssa, että moksifloksasiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on n. 91 %.

Moksifloksasiinin laskimonsisäistä annosta ei tarvitse muuttaa potilaan iän eikä sukupuolen mukaan.

Farmakokinetiikka on lineaarista kun moksifloksasiinia annetaan suun kautta 50–1200 mg:n kerta-annoksena, 600 mg:aan saakka kerta-annoksena laskimoon ja 600 mg:aan saakka annettuna kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan.

Jakautuminen
Moksifloksasiini jakautuu nopeasti ekstravaskulaariseen tilaan. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa (Vss) on noin 2 l/kg. In vitro- ja ex vivo -tutkimuksissa proteiineihin sitoutumisen osuus on ollut noin 40–42 % riippumatta lääkeaineen pitoisuudesta. Moksifloksasiini sitoutuu seerumissa pääasiassa albumiiniin.

Maksimaaliset pitoisuudet olivat 5,4 mg/kg keuhkoputken limakalvossa ja 20,7 mg/l epiteelinesteessä (geometriset keskiarvot) ja ne saavutettiin 2,2 tuntia oraalisen annoksen jälkeen. Vastaava huippupitoisuus keuhkorakkuloiden makrofageissa oli 56,7 mg/kg. Ihon rakkulanesteessä pitoisuus oli 1,75 mg/l 10 tuntia laskimoon annetun annoksen jälkeen. Sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuus-aika-profiilin on soluvälinesteessä todettu olevan samanlainen kuin plasmassa. Huippupitoisuus oli 1,0 mg/l (geometrinen keskiarvo), ja se saavutettiin noin 1,8 tuntia laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Biotransformaatio
Moksifloksasiini metaboloituu vaiheen II:n biotransformaation kautta ja erittyy sekä muuttumattomana yhdisteenä että sulfaattiyhdisteenä (M1) ja glukuronidina (M2) virtsaan (noin 40 %) ja sappeen/ulosteisiin (noin 60 %). M1 ja M2 ovat ihmisellä ainoat merkittävät metaboliitit ja ne ovat mikrobiologisesti inaktiivisia.

Faasin I kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu metabolisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden faasi I:n biotransformaation (sytokromi P 450 -entsyymien) kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa eikä tätä liioin havaittu in vitro -kokeissa. Moksifloksasiini ei näytä metaboloituvan oksidatiivisesti.

Eliminaatio
Moksifloksasiini eliminoituu plasmasta siten, että keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Keskimääräinen näennäinen kokonaispuhdistuma 400 mg annoksen jälkeen on 179–246 ml/min. Laskimoon annetun 400 mg:n annoksen jälkeen noin 22 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja noin 26 % ulosteisiin. Laskimoon annetusta annoksesta oli noin 98 % havaittavissa muuttumattomana lääkeaineena ja metaboliitteina. Munuaispuhdistuma on noin 24–53 ml/min, mikä viittaa siihen, että moksifloksasiini imeytyy osittain takaisin munuaistubuluksissa. Moksifloksasiinin antaminen samanaikaisesti ranitidiinin tai probenesidin kanssa ei vaikuta kanta-aineen munuaispuhdistumaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Moksifloksasiinin farmakokineettiset ominaisuudet eivät eroa merkittävästi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuman arvoon > 20 ml/min/1,73 m^2 saakka). Munuaistoiminnan heiketessä M2-metaboliitin (glukuronidin) pitoisuus suurenee jopa 2,5-kertaiseksi (kun kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min/1,73 m^2).

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh A, B) tehtyjen tutkimusten perusteella ei ole toistaiseksi mahdollista arvioida, onko heillä farmakokineettisiä eroja verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin. Maksan vajaatoimintaan liittyi korkeampi M1-metaboliitin pitoisuus plasmassa, mutta muuttumattoman lääkeaineen pitoisuus oli samaa luokkaa kuin terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä. Moksifloksasiinin kliinisestä käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole kertynyt riittävästi kokemusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa toistuvan annon tutkimuksissa moksifloksasiini aiheutti hematologista ja hepaattista toksisuutta sekä jyrsijöillä että ei-jyrsijöillä. Apinoille ilmaantui keskushermostotoksisuutta. Näitä vaikutuksia todettiin suurten moksifloksasiiniannosten tai pitkäaikaisen altistuksen jälkeen.

Koirilla suuret oraaliset annokset (≥ 60 mg/kg, pitoisuudet plasmassa olivat tällöin ≥ 20 mg/l) aiheuttivat muutoksia elektroretinogrammissa sekä yksittäisinä tapauksina silmän verkkokalvon atrofiaa.

Kun moksifloksasiinia annettiin bolusinjektiona (45 mg/kg), systeemiseen toksisuuteen viittaavat vaikutukset olivat voimakkaimmillaan, eikä vaikutuksia havaittu hitaan (50 minuuttia kestäneen) moksifloksasiini-infuusion (40 mg/kg) yhteydessä.

Moksifloksasiinin intra-arteriaalinen injektio saattaa aiheuttaa tulehdusta valtimoa ympäröivissä pehmeissä kudoksissa, jonka takia intra-arteriaalista antoa on vältettävä.

Moksifloksasiini oli genotoksinen *in vitro* -tutkimuksissa, joissa käytettiin bakteereja tai nisäkässoluja. *In vivo* -tutkimuksissa ei ollut viitteitä genotoksisuudesta, vaikka käytettiin hyvin suuria moksifloksasiiniannoksia. Moksifloksasiini ei ollut karsinogeeninen rotille tehdyssä initiaatio-promootiotutkimuksessa.

In vitro -kokeissa moksifloksasiini osoitti suurilla annoksilla sydämen elektrofysiologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa QT-ajan pidentymistä.

Koirilla moksifloksasiinin laskimonsisäisen annon jälkeen (30 mg/kg annettuna 15, 30 tai 60 minuutissa) QT-ajan pidentyminen riippui selvästi infuusionopeudesta, eli mitä lyhyempi infuusioaika oli, sitä selvempi oli QT-välin pidentyminen. QT-välin pidentymistä ei ilmennyt, kun annos 30 mg/kg infusoitiin 60 minuutissa.

Rotille, kaneille ja apinoille tehtyjen lisääntymistoksikologisten tutkimusten perusteella moksifloksasiini kulkeutuu istukan läpi. Rotilla (p.o. ja i.v.) ja apinoilla (p.o.) tehdyt tutkimukset eivät viitanneet teratogeenisuuteen eivätkä hedelmällisyyden heikkenemiseen. Vain i.v.-annoksella 20 mg/kg havaittiin vähäistä nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien esiintyvyyden suurenemista kanien sikiöissä, mutta annos oli huomattavan maternaalisesti toksinen. Annokset, jotka ihmisellä antavat terapeuttisen moksifloksasiinipitoisuuden plasmaan, aiheuttivat apinoille ja kaneille keskenmenojen määrän lisääntymistä.

Kinolonien, mukaan lukien moksifloksasiini, tiedetään aiheuttavan rustovaurioita kasvuvaiheessa olevien eläinten suurissa, painoa kantavissa nivelissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti
Natriumsulfaatti, vedetön
Rikkihappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavat liuokset ovat yhteensopimattomia Moxifloxacin Fresenius Kabi -infuusionesteen kanssa:
natriumkloridi 10 % ja 20 % liuokset
natriumvetykarbonaatti 4,2 % ja 8,4 % liuokset.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 ºC:ssa.

Mikrobiologisista syistä infuusioneste tulisi käyttää välittömästi, ellei mikrobiologisen kontaminaation riskiä voida sulkea pois avaamistavan/käyttövalmiiksi saattamisen/laimentamistavan perusteella. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Moxifloxacin Fresenius Kabi on pakattu joko:

Matalatiheyksisestä polyeteenistä valmistettuihin pulloihin (KabiPac), jotka on suljettu kumilevyllä varustetulla tulpalla, joka voidaan lävistää neulalla.

tai

Polyolefiinipusseihin (**free***flex*), jotka on varustettu antoportilla (infuusioportilla) ja lisäysportilla (injektioportilla). Pussi koostuu polypropyleenistä valmistetusta sisäosasta ja alumiinista valmistetusta ulkokääreestä.

<u>Pakkauskoot</u>
Polyeteenipullo (KabiPac): 1, 10, 20, 25 ja 40
Polyolefiinipussit (**free***flex*): 1, 10, 20, 25 ja 40

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Mahdollinen jäljelle jäävä liuos on hävitettävä.

Seuraavat infuusionesteet ovat yhteensopivia moksifloksasiini 400 mg/250 ml infuusionesteen kanssa:

Injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumkloridi 0,9 %, glukoosi 5 %, glukoosi 10 %, Ringerin liuos, yhdistetty natriumlaktaattiliuos (Hartmannin liuos, Ringerin laktaattiliuos).

Moksifloksasiinia sisältävää infuusionestettä ei saa antaa yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat siinä hiukkasia tai jos liuos on sameaa.

Kylmässä säilytettynä saattaa ilmetä sakkautumista, joka liukenee uudelleen huoneenlämmössä. Tästä syystä infuusionesteen säilyttämistä alle 8 °C:ssa ei suositella.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31240

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.2.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.4.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Moxifloxacin Fresenius Kabi 400 mg/250 ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 flaska eller en påse på 250 ml innehåller 400 mg moxifloxacin (som hydroklorid).
1 ml innehåller 1,6 mg moxifloxacin (som hydroklorid).
Hjälpämne med känd effekt:
250 ml infusionsvätska innehåller 54,4 mmol natrium.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.
Klar, gul lösning.
Lösningens pH är mellan 5,0 och 6,0.
Lösningens osmolalitet: 260–330 mOsm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Moxifloxacin Fresenius Kabi är indicerat:

- för behandling av samhällsförvärvad pneumoni.
- för behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Moxifloxacin ska endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Den rekommenderade dosen är 400 mg moxifloxacin, givet som infusion en gång dagligen.

Initial intravenös infusionsbehandling kan följas av oral behandling med moxifloxacin 400 mg tabletter, när detta är kliniskt indicerat.

I kliniska prövningar bytte de flesta av patienterna till oral behandling inom 4 dagar (samhällsförvärvad pneumoni) eller 6 dagar (komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner). Den rekommenderade totala behandlingstiden vid intravenös och oral behandling är 7–14 dagar (samhällsförvärvad pneumoni) och 7–21 dagar (komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner).

Nedsatt njur-/leverfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med milt till gravt nedsatt njurfunktion eller till patienter med kronisk dialys såsom patienter som får hemodialys eller kontinuerlig peritonealdialys (se vidare avsnitt 5.2).

Data för behandling av patienter med nedsatt leverfunktion är otillräcklig (se avsnitt 4.3).

Andra särskilda patientgrupper
Ingen dosjustering behövs till äldre eller till patienter med låg kroppsvikt.

Pediatrisk population
Moxifloxacin är kontraindicerat för barn och växande ungdomar. Effekt och säkerhet av moxifloxacin hos barn och ungdomar har inte fastställts (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.3).

Administreringssätt
För intravenöst bruk; **infunderas som konstant infusion under 60 minuter** (se även avsnitt 4.4).

Om av medicinska skäl så krävs kan infusionsvätskan administreras via flervägskran, samtidigt med kompatibla infusionslösningar (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot moxifloxacin, andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Patienter yngre än 18 år.
- Patienter med tidigare sensjukdom/senproblem relaterad till kinolonbehandling.

Både i prekliniska och humana studier har förändringar i hjärtats elektrofysiologi (QT-förlängning) observerats efter exponering för moxifloxacin. Av säkerhetsskäl är moxifloxacin därför kontraindicerat för patienter med

- Kongenital eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning.
- Elektrolytstörningar, särskilt icke korrigerad hypokalemi.
- Kliniskt relevant bradykardi.
- Kliniskt relevant hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion för vänster kammare.
- Tidigare känd symtomatisk arytmi.

Moxifloxacin ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

På grund av begränsad erfarenhet är moxifloxacin också kontraindicerat till patienter med nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) och till patienter med transaminasstegring till >5 gånger övre normalvärdet.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av moxifloxacin ska undvikas till patienter som tidigare har drabbats av allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon och fluorokinolon (se avsnitt 4.8). Behandling av dessa patienter med moxifloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt 4.3).

Aortaaneurysm och aortadissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, i synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom eller kongenital hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm eller aortadissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom, Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom

- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellsarterit, känd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom

- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

Risken för aortaaneurysm och -dissektion samt för att de brister kan också vara förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med systemiska kortikosteroider.

Vid plötsligt insättande buk-, bröst- eller ryggsmärta ska patienterna rådas att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården vid akut dyspné, nyuppkomna hjärtpalpitationer eller ödem i buken eller de nedre extremiteterna.

Nyttan av moxifloxacinbehandling ska noggrant vägas mot informationen i avsnittet Varningar och försiktighet, framför allt vid behandling av mindre allvarliga infektioner.

<u>Förlängning av QTc-intervallet och kliniska tillstånd som är potentiellt relaterade till QTc-förlängning</u>

Moxifloxacin har visat sig kunna förlänga QTc-intervallet i EKG hos vissa patienter. QT-förlängningen kan öka med ökad infusionshastighet och vid ökade plasmakoncentrationer. Därför ska infusionstiden inte vara kortare än rekommenderat (60 minuter) och den rekommenderade dosen (400 mg en gång per dag) ska inte överskridas. För mer detaljer se nedanstående samt avsnitt 4.3 och 4.5.

Behandling med moxifloxacin ska avslutas om det under behandlingen uppkommer tecken som kan vara relaterade till arytmi, med eller utan EKG-fynd.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter med tillstånd som kan predisponera för arytmier (t.ex. akut myokardiell ischemi), eftersom de kan ha en ökad risk för ventrikulär arytmi (inkluderande torsade de pointes) och hjärtstillestånd. Se även avsnitt 4.3 och 4.5.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som använder läkemedel som sänker kaliumnivåerna i blodet. Se även avsnitt 4.3 och 4.5.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som tar läkemedel som orsakar klinisk signifikant bradykardi. Se även avsnitt 4.3.

Kvinnliga patienter och äldre patienter kan vara mer känsliga för effekten av läkemedel som ger QT-förlängning såsom moxifloxacin och därför krävs speciell försiktighet.

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar
Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Moxifloxacin ska sättas ut omedelbart vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren som ordinerat läkemedlet för ytterligare anvisningar.

Överkänslighet/allergiska reaktioner
Överkänslighet och allergiska reaktioner har rapporterats för fluorokinoloner inklusive moxifloxacin efter första administreringstillfället. Anafylaktisk reaktion kan leda till livshotande chock, även efter första administreringstillfället. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner på kliniska symptom ska moxifloxacinbehandlingen avbrytas och lämplig behandling (såsom behandling av chock) påbörjas.

Allvarliga leversjukdomar
Fall av fulminant hepatit, som eventuellt förorsakat leversvikt (inklusive dödsfall), har rapporterats i samband med moxifloxacinbehandling (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådas att ta kontakt med läkare innan behandlingen fortsätter om det uppkommer tecken eller symtom på fulminant leversjukdom såsom snabbt utvecklad asteni med gulsot, mörk urin, blödningstendenser eller hepatisk encefalopati.

Leverfunktionstest/undersökningar ska genomföras vid tecken på nedsatt leverfunktion.

Allvarliga hudreaktioner
Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN, också känt som Lyells syndrom), Steven Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats vid moxifloxacinbehandling (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och de ska övervakas noggrant. Om tecken och symtom på dessa reaktioner uppträder ska behandling med moxifloxacin avbrytas omedelbart och alternativ behandling ska övervägas. Om patienten utvecklar en allvarlig reaktion såsom Steven Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos eller DRESS under användning av moxifloxacin ska behandling med moxifloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

Patienter predisponerade för kramper
Kinoloner är kända för att kunna utlösa kramper. Moxifloxacin bör användas med försiktighet till patienter med CNS-störningar eller andra riskfaktorer vilka kan predisponera för kramper eller medföra sänkt kramptröskel. Vid krampanfall ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och lämplig behandling påbörjas.

Perifer neuropati
Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller svaghet har rapporterats hos patienter som behandlats med kinoloner och fluorokinoloner. För att förhindra utveckling av ett potentiellt irreversibelt tillstånd ska patienter som behandlas med moxifloxacin uppmanas att informera sin läkare innan behandlingen fortsätter om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder (se avsnitt 4.8).

Psykiska reaktioner
Psykiska reaktioner kan förekomma redan efter första administreringen av kinoloner, inklusive moxifloxacin. I väldigt sällsynta fall har depression eller psykotiska reaktioner lett till självmordstankar

och självskadande beteende som t.ex. självmordsförsök (se avsnitt 4.8). Om patienten utvecklar dessa reaktioner ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och lämplig behandling påbörjas. Försiktighet krävs om moxifloxacin ges till psykotiska patienter eller patienter med psykisk sjukdom i anamnesen.

Antibiotikarelaterad diarré inklusive kolit
Antibiotikarelaterad diarré och antibiotikarelaterad kolit (inklusive pseudomembranös kolit och *Clostridium difficile*-relaterad diarré) har rapporterats i samband med användning av bredspektrumantibiotika inklusive moxifloxacin och kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar allvarlig diarré under eller efter moxifloxacinbehandling. Om antibiotikarelaterad diarré eller antibiotikarelaterad kolit misstänks eller bekräftas ska pågående antibiotikabehandling, inklusive moxifloxacin sättas ut och lämplig medicinsk behandling omedelbart påbörjas. Lämplig infektionskontroll för att förhindra spridning bör dessutom vidtagas. Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade hos patienter som utvecklar svår diarré.

Patienter med myasthenia gravis
Moxifloxacin ska användas med försiktighet hos patienter med myasthenia gravis eftersom symtomen kan förvärras.

Seninflammation och senruptur
Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, organtransplanterade patienter och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas.

Vid första tecken på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på tendinopati.

Patienter med nedsatt njurfunktion
Äldre patienter som har nedsatt njurfunktion och saknar förmåga att inta tillräckligt med vätska ska använda moxifloxacin med försiktighet, eftersom dehydrering kan öka risken för njursvikt.

Synrubbningar
Om synförmågan blir nedsatt eller någon annan påverkan på ögonen noteras, ska en ögonspecialist omedelbart kontaktas (se avsnitt 4.7 och 4.8).

Dysglykemi
Likt för andra kinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats (se avsnitt 4.8), främst hos diabetespatienter vid samtidig behandling med orala blodglukossänkande medel (t.ex. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodets glukosnivåer.

Förebyggande av fotosensitivitetsreaktioner
Kinoloner har visat sig kunna orsaka fotosensitivitetsreaktioner hos vissa patienter. För moxifloxacin har dock studier visat på en lägre risk för fotosensitivitet jämfört med andra kinoloner. Patienter bör ändå rådas att undvika exponering för UV-strålning, starkt solljus och/eller exponering av stora hudområden under behandling med moxifloxacin (se avsnitt 4.8).

Patienter med glukos-6-fosfat-dehydrogenasbrist

Patienter med hereditet för eller känd glukos-6-fosfat-dehydrogenasbrist har benägenhet för hemolytiska reaktioner när de behandlas med kinoloner. Därför ska moxifloxacin användas med försiktighet till dessa patienter.

Inflammation i den peri-arteriella vävnaden
Moxifloxacin infusionsvätska är endast avsett att ges som intravenös administrering. Intraarteriell administrering ska undvikas eftersom prekliniska studier visade att denna administreringsväg orsakade inflammation i den peri-arteriella vävnaden.

Vissa komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
Klinisk effekt har inte fastställts för moxifloxacin vid behandling av svåra brännskadeinfektioner, fasciit samt fotinfektioner med osteomyelit hos diabetiker.

Patienter som ordinerats saltfattig kost
Detta läkemedel innehåller 1206 mg natrium per dos, motsvarande 60 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium till för vuxna).

Påverkan på biologiska tester
Moxifloxacinbehandling kan störa odlingsprov för *Mycobacterium* spp, genom suppression av mykobakteriell tillväxt, vilket kan orsaka falska negativa svar i prover som tagits från patienter som behandlas med moxifloxacin.

Patienter med MRSA-infektion
Moxifloxacin rekommenderas inte för behandling av MRSA-infektioner. Vid fall av misstänkta eller bekräftade MRSA-infektioner, ska behandling med lämpligt antibakteriellt medel påbörjas (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population
På grund av biverkningar som observerats i brosk hos unga djur (se avsnitt 5.3) är användning av moxifloxacin kontraindicerat för barn och ungdomar <18 år (se avsnitt 4.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel
En additiv effekt på förlängning av QT-intervallet under behandling med moxifloxacin och andra läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet kan inte uteslutas. Denna effekt kan leda till en ökad risk för ventrikulära arytmier, inklusive torsade de pointes. Därför är moxifloxacin kontraindicerat till patienter som samtidigt behandlas med något av följande läkemedel (se även avsnitt 4.3).

- antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- antipsykotika (t.ex. fentiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- tricykliska antidepressiva medel
- vissa antimikrobiella medel (sakvinavir, sparfloxacin, erytromycin i.v., pentamidin, antimalariamedel särskilt halofantrin)
- vissa antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andra (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil).

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som behandlas med läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna (t.ex. loop- och tiaziddiuretika, laxermedel och lavemang (höga doser), kortikosteroider, amfotericin B) eller läkemedel som förknippas med en kliniskt signifikant bradykardi.

Efter upprepade doser av moxifloxacin påvisades hos friska försökspersoner en ökning av maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) för digoxin på cirka 30 % utan påverkan på AUC eller dalvärden. Särskilda försiktighetsåtgärder krävs inte vid samtidig behandling med digoxin.

Hos frivilliga försökspersoner med diabetes som erhöll moxifloxacin oralt samtidigt med glibenklamid sågs en sänkning av C_{max} för glibenklamid på cirka 21 %. Kombinationen glibenklamid och moxifloxacin kan teoretiskt resultera i mild övergående hyperglykemi. De observerade farmakokinetiska förändringarna för glibenklamid har dock inte inneburit någon påverkan på farmakodynamiska parametrar (blodglukos- och insulinnivåer) för glibenklamid. Således har ingen kliniskt relevant interaktion observerats vid samtidig behandling med moxifloxacin och glibenklamid.

Förändringar i INR
Ett stort antal fall med ökad effekt av perorala antikoagulantia har rapporterats hos patienter som har fått antibakteriella medel, speciellt fluorokinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol och vissa cefalosporiner. Patientens infektioner och inflammationer, ålder och allmäntillstånd förefaller vara riskfaktorer. Under dessa omständigheter är det svårt att avgöra om det är infektionssjukdomen eller antibiotikabehandlingen som är orsaken till förändringen av INR (international normalised ratio). Tätare kontroller av INR kan göras som försiktighetsåtgärd. Om nödvändigt ska den perorala antikoagulationsdosen justeras.
Kliniska studier har visat att det inte föreligger några interaktioner vid samtidig medicinering med moxifloxacin och följande läkemedel: ranitidin, probenecid, orala antikonceptionella medel, kalciumtillskott, parenteralt administrerat morfin, teofyllin, ciklosporin eller itrakonazol.

Detta överensstämmer med resultaten av *in vitro*-studier med humana cytokrom P-450-enzymer varför en metabolisk interaktion via cytokrom P-450-enzymer är osannolik.

Interaktion med mat
Moxifloxacin har ingen kliniskt relevant interaktion med mat inklusive mejeriprodukter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Säkerheten vid användning av moxifloxacin under graviditet har inte utvärderats. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. På grund av den ökade risken för broskskada orsakad av fluorokinoloner på viktbärande leder hos växande djur och reversibla ledskador beskrivna hos barn som behandlats med vissa fluorokinoloner, får moxifloxacin inte användas av gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Amning
Det finns inga data tillgängliga för ammande kvinnor. Prekliniska data visar att små mängder av moxifloxacin utsöndras i bröstmjölk. I avsaknad av data från ammande kvinnor och på grund av den ökade risken för broskskada på viktbärande leder hos växande djur orsakad av fluorokinoloner, är användning av moxifloxacin kontraindicerad under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet
Djurstudier tyder inte på försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på moxifloxacins effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Fluorokinoloner, inklusive moxifloxacin, kan dock försämra förmågan att framföra fordon eller hantera maskiner pga. CNS-reaktioner (t.ex. yrsel, akut övergående synförlust, se avsnitt 4.8) eller

akut och kortvarig medvetandeförlust (synkope, se avsnitt 4.8). Patienter bör därför rådas att iaktta hur de reagerar på moxifloxacin innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar observerade i kliniska studier och som härrör från rapporter efter godkännande för försäljning med moxifloxacin 400 mg administrerat dagligen genom intravenös eller oral administreringsväg (enbart intravenös, sekventiell (i.v./oral) och oral administrering) redovisas efter frekvens i tabellen nedan:

Bortsett från illamående och diarré observerades samtliga biverkningar i frekvenser <3 %.

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.
Frekvenserna definieras enligt följande:
Vanliga ≥1/100, <1/10
Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100
Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000
Mycket sällsynta <1/10 000
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem-klass	**Vanliga** ≥1/100, <1/10	**Mindre vanliga** ≥1/1 000, <1/100	**Sällsynta** ≥1/10 000, <1/1 000	**Mycket sällsynta** <1/10 000	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer	Superinfektion orsakade av resistenta bakterier eller svampar, t.ex. oral eller vaginal candida-infektion				
Blodet och lymfsystemet		Anemi Leukopeni(er) Neutropeni Trombocytopeni Trombocytemi Blodeosinofili Förlängd protrombintid / förhöjt INR		Förhöjd protrombinnivå / sänkt INR Agranulocytos Pancytopeni	
Immun-systemet		Allergiska reaktioner (se avsnitt 4.4)	Anafylaxi, inkl. mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt 4.4) Allergiskt ödem / angioödem (inkl. larynxödem, potentiellt livshotande, se avsnitt 4.4)		
Endokrina systemet				Syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH)	

Organsystem-klass	**Vanliga** ≥1/100, <1/10	**Mindre vanliga** ≥1/1 000, <1/100	**Sällsynta** ≥1/10 000, <1/1 000	**Mycket sällsynta** <1/10 000	**Ingen känd frekvens**
Metabolism och nutrition		Hyperlipidemi	Hyperglykemi Hyperurikemi	Hypoglykemi Hypoglykemisk koma	
Psykiska störningar*		Ångestreaktioner Psykomotorisk hyperaktivitet/ agitation	Emotionell labilitet Depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök, se avsnitt 4.4) Hallucinationer Delirium	Depersonalisation Psykotisk reaktion (kan leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök, se avsnitt 4.4)	
Centrala och perifera nervsystemet *	Huvudvärk Yrsel	Par- och dysestesi Smakförändringar (inkl. ageusi i mycket sällsynta fall) Konfusion och desorientering Sömnstörningar (vanligtvis sömnlöshet) Darrningar Svindel Somnolens	Hypoestesi Förändrat luktsinne (inkl. anosmi) Onormala drömmar Störd koordinationsförmåga (inkl. gångsvårigheter, särskilt beroende på yrsel eller svindel) Kramper inkl. grand mal kramper (se avsnitt 4.4) Uppmärksamhetsstörning Talrubbningar Amnesi Perifer neuropati och polyneuropati	Hyperestesi	
Ögon*		Synstörningar inkl. dubbelseende och grumlig syn (speciellt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4)	Fotofobi	Övergående synförlust (särskilt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4 och 4.7) Uveit och bilateral akut iristransillumination (se avsnitt 4.4)	
Öron och balansorgan*			Tinnitus Nedsatt hörsel inkl. dövhet (oftast reversibel)		

Organsystem-klass	**Vanliga** ≥1/100, <1/10	**Mindre vanliga** ≥1/1 000, <1/100	**Sällsynta** ≥1/10 000, <1/1 000	**Mycket sällsynta** <1/10 000	**Ingen känd frekvens**
Hjärtat**	QT-förlängning hos patienter med hypokalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4)	QT-förlängning (se avsnitt 4.4) Palpitationer Takykardi Förmaksflimmer Angina pectoris	Ventrikulär takyarytmi Synkope (dvs. akut och kortvarig medvetandeförlust)	Ospecifika arytmier Torsades de Pointes (se avsnitt 4.4) Hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4)	
Blodkärl**		Vasodilatation	Hypertoni Hypotoni	Vaskulit	
Andnings-vägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné (inkl. astmatiska tillstånd)			
Magtarm-kanalen	Illamående Kräkningar Gastro-intestinala smärtor och buksmärtor Diarré	Minskad aptit och minskat födointag Förstoppning Dyspepsi Flatulens Gastrit Förhöjt amylas	Dysfagi Stomatit Antibiotika-relaterad kolit (inkl. pseudomembranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4)		
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH) Förhöjt bilirubin Förhöjt gamma-glutamyl-transferas Förhöjda alkalinfosfatas-värden i blodet	Ikterus Hepatit (i synnerhet kolestatisk)	Fulminant hepatit som kan leda till livshotande leversvikt (inkl. dödsfall, se avsnitt 4.4)	

Organsystem-klass	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Klåda Utslag Urtikaria Torr hud		Bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsonssyndrom eller toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande, se avsnitt 4.4)	Akut generali-serad exantema-tös pustulos (AGEP) Läkemedelsr eaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), Fixt läkemedels-utslag, Fotosensiti-vitetsreaktio ner (se avsnitt 4.4)
Muskulo-skeletala systemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Tendinopati (se avsnitt 4.4) Muskelkramp Muskelryckning Muskelsvaghet	Senruptur (se avsnitt 4.4) Artrit Muskelstelhet Exacerbation av symtom på myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Rabdo-myolys
Njurar och urinvägar		Dehydrering	Nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin) Njursvikt (se avsnitt 4.4)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre-ringsstället*	Reaktion vid injektion- eller infusionsstället	Sjukdomskänsla (framför allt asteni eller trötthet) Smärttillstånd (inkl. smärtor i ryggen, bröstet, bäckenet och extremiteterna) Svettning (Trombo)-flebit vid infusionsstället	Ödem		

* Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar och nedsatt hörsel, syn, smak- och luktsinne) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett patientens ålder och befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

** Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har en högre frekvenskategori då läkemedlet ges i.v. med eller utan efterföljande oral terapi:

Vanliga:	Förhöjt gamma-glutamyl-transferas
Mindre vanliga:	Ventrikulär takyarytmi, hypotension, ödem, antibiotikarelaterad kolit (inklusive pseudomembranös kolit i mycket sällsynta fall associerade med livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4), kramper inklusive grand mal kramper (se avsnitt 4.4), hallucinationer, nedsatt njurfunktion (inklusive förhöjning av BUN och kreatinin), njursvikt (se avsnitt 4.4)

Vid behandling med andra fluorokinoloner har följande biverkningar förekommit i mycket sällsynta fall, som även kan förekomma vid moxifloxacinbehandling:
ökat intrakraniellt tryck (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatremi, hyperkalcemi, hemolytisk anemi.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
FI-00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Inga specifika behandlingsrekommendationer finns vid eventuell överdosering. Vid överdosering ska symtomatisk behandling ges. EKG-monitorering ska påbörjas, pga. risken för förlängning av QT-intervallet. Samtidig administrering av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin, givet oralt eller intravenöst, reducerar moxifloxacinets systemiska tillgänglighet med mer än 80 % respektive 20 %. Användningen av medicinskt kol tidigt i absorptionsfasen kan vara värdefullt för att undvika kraftigt ökad systemexponering av moxifloxacin vid oral överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner, ATC kod: J01MA14

Verkningsmekanism
Moxifloxacin inhiberar två olika bakteriella topoisomeraser av typ II (DNA-gyras och topoisomeras IV), vilka behövs för bakteriell DNA-replikation, transkription, och reparation.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Fluorokinoloner uppvisar en koncentrationsberoende baktericid effekt. Farmakodynamiska studier med fluorokinoloner i infektionsmodeller hos djur och i kliniska prövningar hos människa antyder att den primära bestämningsfaktorn för effekt är kvoten av AUC_{24}/MIC.

Resistensmekanism
Resistens mot fluorokinoloner kan uppkomma genom mutationer i enzymerna DNA-gyras och topoisomeras IV. Andra mekanismer kan inkludera överuttryck av effluxpumpar, ogenomtränglighet och proteinmedierat skydd på DNA-gyras. Korsresistens ska förväntas mellan moxifloxacin och andra fluorokinoloner.

Aktiviteten av moxifloxacin påverkas inte av resistensmekanismer som är specifika för antibakteriella medel av andra klasser.

Brytpunkter
EUCAST-kommitténs kliniska MIC- och diskdiffusions-brytpunkter för moxifloxacin (01.01.2012):

Organism	**Känslig**	**Resistent**
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
S. pneumoniae	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
*Streptococcus (*grupp A, B, C, G)	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
H. influenzae	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
M. catarrhalis	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Ej artrelaterade brytpunkter*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom farmakokinetiska/farmakodynamiska data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska endast användas för arter som inte har fått en art-specifik brytpunkt och ska inte användas för arter där tolkningskriterier återstår att fastställa.		

Mikrobiologisk känslighet
Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter, och lokal information avseende resistenssituationen krävs, framför allt vid behandling av allvarliga infektioner. Expertråd bör inhämtas vid behov när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid vissa infektioner kan ifrågasättas.

Vanligen känsliga arter
Aeroba grampositiva mikroorganismer *Staphylococcus aureus**[+] *Streptococcus agalactiae* (grupp B) *Streptococcus milleri*-gruppen* (*S. anginosus, S. constellatus* och *S. intermedius*) *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** (grupp A) *Streptococcus viridans*-gruppen (*S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus)*
Aeroba gramnegativa mikroorganismer *Acinetobacter baumanii* *Haemophilus influenzae** *Legionella pneumophila* *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**
Anaeroba mikroorganismer *Prevotella* spp.
”Andra” mikrorganismer *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae** *Coxiella burnetii* *Mycoplasma pneumoniae**
Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
Aeroba grampositiva mikroorganismer *Enterococcus faecalis** *Enterococcus faecium**
Areoba gramnegativa mikroorganismer *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli**[#] *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae**[#] *Proteus mirabilis**
Anaeroba mikroorganismer *Bacteroides fragilis**

Naturligt resistenta arter
Aeroba gramnegativa mikroorganismer *Pseudomonas aeruginosa*
*Aktivitet har tillfredsställande visats i kliniska studier. +Meticillinresistent *S. aureus* har en hög sannolikhet för att vara resistent mot fluorokinoloner. Moxifloxacin-resistensfrekvens > 50 % har rapporterats för meticillinresistent *S. aureus.* #ESBL-producerande stammar är vanligen också resistenta mot fluorokinoloner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och biotillgänglighet
Efter en enstaka intravenös infusion om 400 mg given under 1 timme observerades en maximal plasmakoncentration på ungefär 4,1 mg/l vid slutet av infusionstiden. De genomsnittliga koncentrationerna efter en sådan infusion är ungefär 26 % högre än vid motsvarande oral administrering (3,1 mg/l). AUC-värdet på cirka 39 mg·h/l efter intravenös administrering är endast något högre än det värde som uppmätts efter oral administrering (35 mg·h/l), vilket överensstämmer med att den absoluta biotillgängligheten för moxifloxacin är cirka 91 %.

Den intravenösa dosen av moxifloxacin behöver inte ändras beroende på patientens ålder eller kön.

Farmakokinetiken är linjär i intervallet 50–1200 mg som oral engångsdos, intravenöst upp till 600 mg som engångsdos och upp till 600 mg intravenöst en gång dagligen under 10 dagar.

Distribution
Moxifloxacin distribueras snabbt till extravaskulär vävnad. Distributionsvolymen vid steady state (Vss) är cirka 2 l/kg. *In vitro*- och *ex vivo*-studier visar på en proteinbindningsgrad på ungefär 40–42 % oberoende av läkemedlets koncentration. I serum är moxifloxacin huvudsakligen bundet till albumin.

Maximala koncentrationer på 5,4 mg/kg och 20,7 mg/l (geometriskt medelvärde) uppnåddes i bronkialslemhinnan respektive epitelvätskan 2,2 timmar efter en oral dos. Den motsvarande maximala koncentrationen i alveolmakrofager uppgick till 56,7 mg/kg. I blåsvätska från hud sågs koncentrationer på 1,75 g/ml 10 timmar efter intravenös administrering. Koncentrations-tidsprofilen för fritt läkemedel i den interstitiella vätskan var likartad den i plasma, med högsta koncentration av fritt läkemedel 1,0 mg/l (geometriskt medelvärde) ungefär 1,8 timmar efter en intravenös dos.

Metabolism
Moxifloxacin genomgår Fas II-biotransformation och utsöndras via urin (cirka 40 %) och galla/faeces (cirka 60 %) som oförändrat läkemedel liksom i form av en sulfatförening (M1) och en glukuronid (M2). M1 och M2 är de enda relevanta metaboliterna hos människa och båda är mikrobiologiskt inaktiva.

I *in vitro*-studier och kliniska fas I-studier observerades inga metaboliska farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel som genomgår Fas I-biotransformation (med cytokrom P450-enzymer). Det finns inte någon indikation på oxidativ metabolism av moxifloxacin.

Eliminering
Moxifloxacin elimineras från plasma med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 12 timmar. Total genomsnittligt clearance efter en 400 mg dos varierar mellan 179 och 246 ml/min. Efter 400 mg intravenös infusion utsöndras cirka 22 % av läkemedlet som oförändrat i urinen och cirka 26 % i

faeces. Cirka 98 % av den intravenöst administrerade dosen återfanns som oförändrat läkemedel och metaboliter. Renal clearance uppgick till cirka 24–53 ml/min vilket talar för en partiell tubulär reabsorption av moxifloxacin. Samtidig administrering av moxifloxacin med ranitidin eller probenecid förändrade inte renal clearance för modersubstansen.

Nedsatt njurfunktion
Moxifloxacins farmakokinetiska egenskaper förändras inte signifikant av nedsatt njurfunktion (inkl. kreatininclearance > 20 ml/min/1,73m^2). Vid nedsatt njurfunktion, ökar koncentrationen av M2-metaboliten (glukuronid) med en faktor av upp till 2,5 (då kreatininclearance är < 30 ml/min/1,73m^2).

Nedsatt leverfunktion
Baserat på studier på patienter med nedsatt leverfunktion (Child Pugh A, B) är det tillsvidare inte möjligt att bedöma om det föreligger några farmakokinetiska skillnader jämfört med friska frivilliga försökspersoner. Nedsatt leverfunktion var associerat med högre koncentration av M1-metaboliten i plasma, medan koncentrationen av oförändrat läkemedel var jämförbar med den hos friska frivilliga försökspersoner. Än så länge saknas tillräcklig erfarenhet av klinisk användning av moxifloxacin till patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I konventionella studier med upprepad dosering visade moxifloxacin hematologisk och hepatisk toxicitet hos gnagare och icke-gnagare. Toxiska effekter på CNS observerades hos apor. Dessa effekter inträffade efter administrering av höga doser av moxifloxacin eller efter långtidsbehandling.

Hos hundar gav höga orala doser (≥ 60 mg/kg med åtföljande plasmakoncentrationer ≥ 20 mg/l) upphov till förändringar i elektroretinogram och i enstaka fall atrofi av retina.

Tecken på systemisk toxicitet var mest uttalade när moxifloxacin gavs som bolusinjektion (45 mg/kg) men kunde inte observeras när moxifloxacin (40 mg/kg) gavs som långsam infusion under 50 minuter.

Intraarteriell injektion kan orsaka inflammation i de peri-arteriella mjukvävnaderna och därmed ska intraarteriell administrering av moxifloxacin undvikas.

Moxifloxacin har visats vara genotoxiskt i *in vitro*-test med bakterier eller celler från däggdjur. I *in vivo*-test har inga fynd noterats som talar för genotoxicitet trots att mycket höga doser moxifloxacin använts. Moxifloxacin var ej carcinogent i en initiation-promotion studie på råtta.

I *in vitro*-studier visade höga doser av moxifloxacin elektrofysiologiska effekter på hjärtat som kan orsaka förlängning av QT-intervallet.

Efter intravenös administrering av moxifloxacin till hund (30 mg/kg administrerat under 15, 30 eller 60 minuter) var graden av QT-förlängning klart beroende på infusionshastigheten, d.v.s. ju kortare infusionstid desto mer uttalad förlängning av QT-intervallet. Ingen förlängning av QT-intervallet kunde iakttagas när dosen 30 mg/kg infunderades under 60 minuter.

Reproduktionsstudier på råtta, kanin och apa visar att moxifloxacin överförs via placenta. Studier på råtta (p.o. och i.v.) och apa (p.o.) indikerar inte någon teratogenicitet eller nedsatt fertilitet. Endast vid en intravenös dos på 20 mg/kg sågs en något ökad frekvens av ryggrads- och revbensmissbildningar på kaninfoster, men dosen är associerad med allvarlig maternell toxicitet. Doser som hos människor ger terapeutiska plasmakoncentrationer av moxifloxacin orsakade en ökning av antalet missfall hos apor och kaniner.

Kinoloner, inklusive moxifloxacin, är kända för att orsaka broskskador i de stora, viktbärande lederna på växande djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetat trihydrat
Natriumsulfat, vattenfritt
Svavelsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Följande lösningar ska *inte* ges samtidigt med Moxifloxacin Fresenius Kabi infusionsvätska:
Natriumkloridlösning 10 % och 20 %
Natriumbikarbonatlösning 4,2 % och 8,4 %.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats för 24 timmar i 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, om inte öppnande/beredning/utspädning skett på ett sätt som utesluter risken mikrobiologisk kontamination. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara flaskan eller påsen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Moxifloxacin Fresenius Kabi förpackas antingen i:

Polyetenflaskor med låg densitet (KabiPac) förslutna med en propp med gummiskiva, vilket möjliggör perforering med nål.

eller

Polyolefinpåsar (**free***flex*) med administreringsport (infusionsport) och tillsatsport (injektionsport) bestående av en innerdel av polypropen samt en ytterpåse av aluminium.

<u>Förpackningsstorlekar</u>

Polyetenflaska (KabiPac): 1, 10, 20, 25 och 40
Polyolefinpåse (**free***flex*): 1, 10, 20, 25 och 40

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Eventuellt överbliven lösning ska kasseras.

Moxifloxacin 400 mg/250 ml infusionsvätska kan ges samtidigt med följande infusionsvätskor:

Vatten för injektionsvätskor, natriumklorid 0,9 %, glukos 5 %, glukos 10 %, Ringers lösning, sammansatta natriumlaktatlösningar (Hartmanns lösning, Ringer-Laktat lösning).

Moxifloxacin infusionsvätska ska ej ges samtidigt med andra läkemedel.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller några synliga partiklar eller om lösningen är grumlig.

Vid förvaring i låg temperatur kan en fällning uppstå, vilken åter löser sig i rumstemperatur. Det är därför rekommenderat att inte förvara infusionsvätskan under 8 °C.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31240

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.2.2014
Datum för den senaste förnyelsen: 27.11.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.4.2024